

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg amikacin (som sulfat).

En 50 ml injektionsflaska innehåller 250 mg amikacin.

En 100 ml injektionsflaska innehåller 500 mg amikacin.

En 200 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg amikacin.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml innehåller även 3,54 mg natrium (motsvarande 0,154 mmol natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös, vattenlösning.

pH: 3,5-5,5

Osmolalitet: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Amikacin Fresenius Kabi är avsett för att behandla nedanstående allvarliga infektioner hos vuxna och pediatrika patienter (inklusive nyfödda) när andra antibakteriella medel inte är lämpliga (se avsnitt 5.1)

- Nosokomiala nedre luftvägsinfektioner inklusive sjukhusförvärvad pneumoni (HAP) och ventilatorassocierad pneumoni (VAP),
- Komlicerade och återkommande urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit,
- Komlicerade intraabdominella infektioner inklusive peritonit,
- Akuta bakteriella hud- och hudstrukturinfektioner inklusive infekterade brännskador,
- Bakteriell endokardit (endast i kombination med andra antibiotika)

Behandling av patienter med bakteriemi som uppkommer i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av infektionerna som anges ovan.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Amikacin Fresenius Kabi används ofta i kombination med andra lämpliga antibiotika för att täcka in spektrumet av påträffade bakterier vid respektive infektion.

Dosen och användandet av amikacin beror på typen av infektion och patientens status. Hänsyn ska tas till lokala behandlingsriktlinjer.

Patienter med normal njurfunktion

Vuxna och ungdomar ≥ 12 år (med kroppsvikt över 33 kg):

Den rekommenderade intravenösa dosen för vuxna och ungdomar med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min) är 15 mg/kg kroppsvikt/dag givet antingen som en daglig engångsdos eller delat i 2 lika stora doser på 7,5 mg/kg var 12:e timme.

Den totala dygnsdosen bör inte överstiga 1,5 gram. För patienter med endokardit och febril neutropeni bör dosering ske två gånger per dygn, eftersom det inte finns tillräckliga data för att stödja dosering en gång dagligen.

Spädbarn och barn (4 veckor till 11 år):

Den rekommenderade intravenösa (långsam intravenös infusion) dosen för barn med normal njurfunktion är 15–20 mg/kg kroppsvikt/dag, givet antingen som en daglig engångsdos på 15–20 mg/kg kroppsvikt eller delat i två doser på 7,5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme. För patienter med endokardit och febril neutropeni bör dosering ske två gånger per dygn, eftersom det inte finns tillräckliga data för att stödja dosering en gång dagligen.

Nyfödda (0 till 27 dagar):

En initial laddningsdos på 10 mg/kg kroppsvikt följt av 7,5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Prematura spädbarn:

Den rekommenderade dosen för prematura spädbarn är 7,5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Infusionsvolymen till patienter med normal njurfunktion:

Amikacin 5 mg/ml													
	Kroppsvikt												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacin i mg/kg kroppsvikt													
7,5	3,75 ml	7,50 ml	15,00 ml	18,75 ml	30,00 ml	45,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	90,00 ml	105,00 ml	120,00 ml	135,00 ml	150,00 ml
10	5,00 ml	10,00 ml	20,00 ml	25,00 ml	40,00 ml	60,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	120,00 ml	140,00 ml	160,00 ml	180,00 ml	200,00 ml
15	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml
20	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml

Doseringens noggrannhet förbättras om Amikacin 5 mg/ml infusionsvätska, lösning administreras med en infusionspump.

Maximal daglig dos:

Den dagliga dosen av amikacin baseras på kroppsvikt därför kommer även den maximala dosen att baseras på kroppsvikt om det inte finns skäl till något annat.

Vid livshotande infektioner och/eller infektioner orsakade av pseudomonas, acinetobacter

eller enterobacter kan dosen höjas till 1,5 g per dag men ska inte administreras i en period längre än 10 dagar och endast under oavbruten övervakning. En maximal total dos på 15 g för en vuxen får inte överskridas; andra behandlingar med aminoglykosider som givits tidigare måste inkluderas i denna beräkning.

På grund av behovet av dosjusteringar är daglig engångsdos av amikacin inte rekommenderad till patienter med febril neutropenia, njursvikt.

Behandlingslängd

Den totala behandlingstiden bör begränsas till 7 till 10 dagar, beroende på infektionens allvarlighetsgrad. Vid allvarliga och komplicerade infektioner, där behandlingstiden med amikacin överstiger 10 dagar, ska lämpligheten av behandling med amikacin utvärderas på nytt, eftersom eventuell fortsatt behandling kräver övervakning av serumnivåerna av amikacin samt av njurfunktion, hörsel och balans.

Patienter med infektioner som orsakats av känsliga mikroorganismer bör svara på behandling inom 24 till 48 timmar med rekommenderad dosering. Om kliniskt svar inte sker inom tre till fem dagar ska annan behandling övervägas.

Råd vid övervakning

Njurfunktionsstatus ska utvärderas vid behandlingsstart och regelbundet under behandlingen. Övervakning av koncentrationen amikacin i plasma rekommenderas starkt hos alla patienter, och i synnerhet hos äldre, nyfödda, överviktiga patienter och dem med nedsatt njurfunktion eller cystisk fibros. Amikacinkoncentrationer i serum ska mätas på andra eller tredje dagen efter behandlingsstart och sedan två gånger i veckan samt efter dosförändring (se avsnitt 4.4). Blodprover tas vid slutet av ett dosintervall (dalvärde) och 30 -90 minuter efter avslutad infusion (toppkoncentration). För patienter som får flera doser dagligen ska toppkoncentrationer ej överskrida 30-35 µg/ml. Dalkoncentrationen ska vara mindre än 10 µg/ml.

För patienter som får en dos en gång dagligen ska hänsyn tas till lokala riktlinjer för övervakning av serumkoncentrationer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen bör övervakas hos alla patienter som får amikacin och är obligatoriskt för dem med nedsatt njurfunktion

OBS: För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) rekommenderas inte dosering av amikacin en gång dagligen.

Vid nedsatt njurfunktion med en glomerulär filtrationshastighet under 70 ml/min är dosreducering eller längre doseringsintervall att rekommendera, då en ackumulering av amikacin annars kan förväntas. För patienter med nedsatt njurfunktion är laddningsdosen amikacin 7,5 mg/kg kroppsvikt. Doseringsintervallet för varje enskild patient är beräknat till 9 gånger kreatininnivån i serum. Om kreatininkoncentrationen t.ex. är 2 mg/100 ml så ska den rekommenderade dosen (7,5 mg/kg kroppsvikt) administreras var 2 x 9 = 18:e timme.

För patienter med kronisk njursvikt och känd kreatininclearance beräknas underhållsdosen som ges var 12:e timme med följande formel:

$$(\text{patientens kreatininclearance i ml/min} \div \text{normal kreatininclearance i ml/min}) \times \text{amikacin 7,5 mg /kg kroppsvikt.}$$

Värdena i följande tabell kan användas för guidning

		Amikacindos
		var 12:e timme för en patient på 70 kg
Kreatinin-clearance	Daglig dos amikacin	

[ml/min]	[mg/kg kroppsvikt per dag]	[mg]
70 – 80	7.6 – 8	266 – 280
60 – 69	6.4 – 7.6	224 – 266
50 – 59	5.4 – 6.4	186 – 224
40 – 49	4.2 – 5.4	147 – 186
30 – 39	3.2 – 4.2	112 – 147
20 – 29	2.1 – 3.1	77 – 112
15 – 19	1.6 – 2.0	56 – 77

Patienter som genomgår hemodialys eller peritoneladialys får halva normaldosen vid slutet av dialysen.

Äldre patienter

Hos äldre patienter kan njurfunktionen vara nedsatt.

Eftersom amikacin utsöndras via njurarna måste njurfunktionen utvärderas närhelst det är möjligt och dosen justeras om så är lämpligt.

Överviktiga patienter

Amikacin diffunderar dåligt in i fettvävnad. Den lämpliga dosen kan därför beräknas på patientens uppskattade idealvikt plus 40% av övervikten, som den vikt som ligger till grund för mg/kg. Dosjusteringar bör göras baserat på övervakning av plasma. Den maximala dosen på 1,5 g per dag får ej överskridas. Behandlingslängden bör begränsas till 7 till 10 dagar.

Patienter med ascites

Högre doser måste administreras för att uppnå adekvata serumkoncentrationer med tanke på den relativt sett större distribueringen i det extracellulära vätskerummet.

Administreringssätt

Endast för intravenös administrering.

Amikacin Fresenius Kabi ska endast administreras via intravenös infusion. Den föredragna tidsperioden är 30 minuter men kan vara upp till 60 minuter.

Särskilda rekommendationer för intravenös användning till pediatrika patienter

Till pediatrika patienter kommer mängden spädningsvätska som används bero på vilken mängd amikacin patienten tolererar. Lösningen ska normalt ges under 30 till 60 minuter. Spädbarn ska få infusionen under 1 till 2 timmar.

I de fall spädningsvätska är rekommenderat till pediatrika patienter bereds infusionslösningen genom att lägga till önskad dos till samma mängd (1 + 1 spädningsvätska) av en av de spädningsvätskor som nämns i avsnitt 6.6, för att uppnå en 0,25% lösning (2,5 mg/ml) av amikacin (se avsnitt 6.6).

Infusionsvolymen av den spädda amikacin 2,5 mg/ml lösningen:

Spädd till Amikacin 2,5 mg/ml													
	Kroppsvikt												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacin i mg/kg kroppsvikt													
7,5	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml
10	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml
15	15,00 ml	30,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	120,00 ml	180,00 ml	240,00 ml	300,00 ml	360,00 ml	420,00 ml	480,00 ml	540,00 ml	600,00 ml
20	20,00 ml	40,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	160,00 ml	240,00 ml	320,00 ml	400,00 ml	480,00 ml	560,00 ml	640,00 ml	720,00 ml	800,00 ml

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra aminoglykosider.

4.4. Varningar och försiktighet

Försiktighet är nödvändigt vid administrering till patienter med njurinsufficiens, till patienter med hörsel- eller vestibulär skada, till patienter med neuromuskulära sjukdomar och om patienten behandlats med en annan aminoglykosid precis innan amikacin.

Neuro-/Ototoxicitet

Neurotoxicitet som visar sig som vestibulär och/eller bilateral hörselototoxicitet, kan uppträda hos patienter som behandlas med aminoglykosider. Risken för aminoglykosidframkallad ototoxicitet är större hos patienter med njurfunktionsnedsättning eller hos dem där behandlingstiden är förlängd över 5-7 dagar, även hos friska patienter. Ofta uppträder dövhet vid höga frekvenser först och kan endast upptäckas genom audiometriskt test. Yrsel och förlust av balans kan inträffa och kan vara bevis på vestibulär skada. Andra tecken på neurotoxicitet kan inkludera domningar, stickningar i huden, muskelryckningar och krampanfall. Patienter som utvecklar kokleär- eller vestibulär skada behöver inte ha symtom under behandlingen som varnar dem för skada i åttonde kranialnerven. Total eller delvis irreversibel bilateral dövhet eller handikappande vertigo kan inträffa efter utsättning av läkemedlet. Aminoglykosidframkallad ototoxicitet är vanligtvis irreversibel.

Användandet av amikacin hos patienter med tidigare allergi mot aminoglykosider eller till patienter som kan ha subklinisk skada i njurar eller åttonde kranialnerven inducerat av tidigare behandling med njurtoxiska och/eller ototoxiska medel ska behandlas med försiktighet eftersom toxiciteten kan vara additiv.

För dessa patienter ska amikacin endast användas om läkaren bedömer att de behandlingsmässiga fördelarna överväger de potentiella riskerna.

Det finns en ökad risk för ototoxicitet hos patienter med mitokondriella DNA-mutationer (särskilt A till G-substitution av nukleotid 1555 i 12S rRNA-genen), även om serumnivåerna av aminoglykosid ligger inom det rekommenderade intervallet under behandlingen.

Alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas för dessa patienter.

Hos patienter med en familjeanamnes av relevanta mutationer eller aminoglykosidinducerad dövhet bör alternativa behandlingar eller genetisk testning övervägas före administrering.

Njurtoxicitet

Aminoglykosider är potentiellt nefrotoxiska. Njurtoxicitet är oberoende av den maximala koncentrationen i plasma ($C_{\max}$).

Risken för toxiska effekter av aminoglykosider, inklusive amikacin, ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion, om högre doser än de rekommenderade administreras, och om den rekommenderade längden på behandlingen överskrids. Säkerheten för behandling längre än 14 dagar har inte fastställts. Andra faktorer som kan öka risken för toxicitet är hög ålder och dehydrering. En reduktion av den dagliga dosen och/eller en ökning av doseringsintervallet är nödvändig om tecken på njurfunktionsnedsättning uppträder så som: förekomst av cylindrar, vita eller röda blodkroppar, albuminuri, minskad kreatininclearance, minskad urindensitet, azotemi, ökad serumkreatinin eller oliguri. Om azotemi ökar eller om en gradvis minskning av urinproduktionen uppträder måste behandlingen stoppas.

Äldre patienter kan ha en nedsatt njurfunktion vilket kanske inte syns i de rutinmässiga screeningtesterna såsom BUN (blod urea kväve) eller serumkreatinin. En bestämning av kreatininclearance kan vara mer användbar. Övervakning av njurfunktionen hos äldre patienter under behandling med aminoglykosider är särskilt viktig.

Patienter bör vara väl hydrerade under behandlingen och njurfunktionen bör utvärderas när behandlingen startas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Njurfunktionen bör också övervakas noga under behandlingen.

Upprepade audiogram bör utföras, särskilt hos högriskpatienter. Om möjligt bör serumkoncentrationer av amikacin övervakas två gånger i veckan för att undvika höga potentiellt toxiska nivåer (se avsnitt 4.2).

Tecken på ototoxicitet (yrsel, tinnitus, ringande i öron och hörselbortfall) eller nefrotoxicitet kräver utsättning av läkemedlet eller dosjustering.

Inaktivering av aminoglykosider är kliniskt signifikant endast hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Inaktivering kan fortsätta i prover av kroppsvätskor som samlats in för analys, vilket resulterar i felaktiga aminoglykosidavläsningar. Sådana prover bör hanteras korrekt (analyseras omgående, frysas, eller behandlas med beta-laktamas).

Neuromuskulär toxicitet

Neuromuskulär blockad och andningsförlamning har rapporterats efter parenteral injektion, topikal instillation (som vid ortopedisk spolning och bukspolning, eller vid lokal behandling av empyem) och efter oral användning av aminoglykosider. Risken för andningsförlamning bör beaktas för aminoglykosider oavsett administreringssätt, speciellt hos patienter som får anestetika eller neuromuskulärt blockerande medel (se avsnitt 4.5). Om neuromuskulär blockad uppkommer kan kalciumsalter häva andningsförlamning men mekanisk andningshjälp kan bli nödvändig. I djurstudier sågs neuromuskulära blockader och muskulär paralyt efter administrering av höga doser av amikacin.

Aminoglykosider ska användas med yttersta försiktighet till patienter med muskelsjukdomar såsom myasthenia gravis eller parkinsonism, eftersom aminoglykosider kan förvärra muskelsvaghet på grund av deras potentiella kurare-liknande effekt på den neuromuskulära förbindelsen.

Övrigt

Aminoglykosider absorberas snabbt och nästan totalt när de appliceras lokalt i samband med kirurgiska ingrepp (förutom till urinblåsan). Irreversibel dövhet, njursvikt och död på grund av neuromuskulär blockad har rapporterats efter spolning av kirurgiska områden med ett aminoglykosidpreparat (oavsett storlek på området).

Pediatrisk population

Aminoglykosider ska användas med försiktighet hos prematura och nyfödda spädbarn på grund av njurarnas omognad hos dessa patienter vilket resulterar i en förlängning av serumhalveringstiden för dessa läkemedel.

Detta läkemedel innehåller natrium enligt följande:

- Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 177 mg natrium, motsvarande 8,85 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 gram natrium för vuxna.
- Varje 100 ml injektionsflaska innehåller 354 mg natrium motsvarande 17,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 gram natrium för vuxna.
- Varje 200 ml injektionsflaska innehåller 708 mg natrium motsvarande 35,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 gram natrium för vuxna.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En synergistisk antibakteriell effekt uppkommer vid kombination med beta-laktam-antibiotika.

Samtidig eller upprepad användning av andra neurotoxiska, ototoxiska eller nefrotoxiska medel bör undvikas oavsett systemisk eller lokal administrering på grund av risken för additiv effekt. Amikacins toxicitet kan ökas av följande neuro-, oto, och/eller nefrotoxiska medel:

- Andra aminoglykosider
- Andra anti-infektiva kemoterapeutiska medel så som bacitracin, amfotericin B, cefalosporiner, vancomycin, kanamycin, paromomycin, polymyxin B, kolistin
- Risken för nefrotoxicitet och troligen för ototoxicitet ökar när aminoglykosider administreras med platinumbaserade cytostatika: carboplatin (vid höga doser), cisplatin, oxaliplatin (i synnerhet vid fall av existerande njurinsufficiens)
- Immunosuppressiva: cyklosporin, takrolimus
- Snabbverkande diuretika som furosemid eller etakrynsyra (funktionell njurinsufficiens på grund av dehydrering, potentiellt ototoxiska medel i sig själva). Irreversibel dövhet kan bli följden.

När amikacin används tillsammans med potentiella nefro- eller ototoxiska medel, måste hörsel och njurfunktion övervakas noga. Vid samtidig användning av ett snabbverkande diuretika ska patientens vätskestatus övervakas.

Amikacin/metoxyfluran anestesi

Aminoglykosider kan öka den njurskadande effekten av metoxyfluran. Vid samtidig användning kan extremt allvarliga neuropatier uppkomma.

Amikacin/muskelavslappnande och andra medel

Vid samtidig användning av amikacin och muskelavslappnande läkemedel (t.ex. d-tubokurarin), kurareliknande medel, botulinum toxin, polymyxin antibiotika, procainamid, stora transfusioner av citrat-antikoagulerat blod eller inhalerad anestesi (t.ex. halotan) måste man vara beredd på att den neuromuskulära blockaden av dessa substanser kan öka. Vid eventuella operationer måste anestesiläkaren vara informerad om att detta läkemedel används. Injektion av kalciumsalter kan häva neuromuskulär blockad orsakad av aminoglykosider (se avsnitt 4.9).

En minskning av serumaktivitet kan uppkomma när en aminoglykosid eller ett läkemedel av penicillintyp administreras *in vivo* via olika vägar.

Det finns en ökad risk för hypokalcemi när aminoglykosider administreras tillsammans med bisfosfonater.

Samtidigt administrerat tiamin (vitamin B1) kan förstöras av den reaktiva natriumbisulfatkomponenten i amikacinsulfatformuleringen.

Indometacin kan öka plasmakoncentrationen av amikacin hos nyfödda.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsat med data om användning av aminoglykosider under graviditet. Aminoglykosider kan orsaka fosterskada. Aminoglykosider passerar moderkakan och det har förekommit rapporter om total, icke-reversibel, bilateral medfödd dövhet hos barn vars mödrar fått streptomycin under graviditeten. Trots att negativa effekter på foster eller nyfödda inte har rapporterats hos gravida kvinnor som behandlats med andra aminoglykosider, föreligger det risk för skada. Om amikacin används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om eventuella risker för fostret. Amikacin ska inte ges under graviditet om inte det kliniska tillståndet hos kvinnan kräver behandling med amikacin. Om behandling anses nödvändig ska det endast ges under medicinsk övervakning (se avsnitt 4.4).

Amikacin ska endast ges till gravida kvinnor och nyfödda om absolut nödvändigt och under medicinsk övervakning (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om amikacin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå behandlingen baserat på fördelarna med amning för barnet kontra fördelarna med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

I reproduktionstoxikologiska studier på möss och råttor har ingen påverkan på fertilitet eller fetal toxicitet rapporterats.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier kring effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Vid administrering till patienter i öppenvård rekommenderas försiktighet då förekomsten av vissa biverkningar som balansrubbingar kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Under vissa förhållanden visar amikacin ototoxiska och/eller nefrotoxiska effekter. Nedsatt njurfunktion är sällsynt hos patienter som behandlas med amikacin och nedsättningen är vanligen reversibel vid utsättning av läkemedlet.

Viktigt vid behandling:

Nedsatt njurfunktion och hörsel på grund av neurologiska effekter kan till största delen undvikas genom att vidta förebyggande åtgärder. Kontrollera njurfunktion samt hörsel och balans före, under och efter behandling. Upprätthåll adekvata vätskenivåer och säkerställ

adekvat urinproduktion. Övervaka serumkoncentrationen av den aktiva substansen hos riskpatienter och justera dosen därefter (se avsnitt 4.2).

Möjliga relaterade biverkningar av behandlingen listas nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvensen för de biverkningar som listas nedan definieras med följande grupperingar:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Infektioner och infestationer:</i>	
Mindre vanliga:	Superinfektion eller kolonisering (med resistent bakterier eller jästsvampar)
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Sällsynta:	anemi, leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, eosinofili
<i>Immunsystemet:</i>	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner ³
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk chock
Ingen känd frekvens:	Kors-allergi mellan aminoglykosider
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Sällsynta:	Hypomagnesemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mindre vanliga:	Yrsel ¹ , balansrubbningar ¹
Sällsynta:	Huvudvärk, migrän, parestesi, tremor
<i>Ögon:</i>	
Mindre vanliga:	Nystagmus ¹
Sällsynta:	Blindhet ⁵ , retinal infarkt ⁵
<i>Öron och balansorgan:</i>	
Mindre vanliga:	Tinnitus ¹ , tryck i öronen ¹ , nedsatt hörsel ¹
Mycket sällsynta:	Dövhet ¹
<i>Blodkärl:</i>	
Sällsynta:	Hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	
Sällsynta:	Andningsdepression ⁴
Mycket sällsynt:	Förlamning av andningssystemet ⁴
Ingen känd frekvens:	Apné, bronkospasm
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mindre vanliga:	Illamående ¹
Sällsynta:	Kräkningar

<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Sällsynta:	Hudutslag, exantem, pruritus, urtikaria (överkänslighetsreaktioner) ³
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Sällsynta:	Artralgi
Mycket sällsynta:	Neuromuskulär blockad
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
Mindre vanliga:	Skador på njurtubuli ² , nedsatt njurfunktion ²
Mycket sällsynta:	Nefrotoxicitet, akut njursvikt
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Sällsynta:	Läkemedelutlöst feber ³
<i>Undersökningar:</i>	
Sällsynta:	Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt alkaliskt fosfat (lindrigt och övergående)

Beskrivning av utvalda biverkningar

- (1) Dessa effekter sågs i synnerhet när de rekommenderade doseringsnivåerna överskreds, vid behandling längre än 10 dagar, eller när dosen inte sänkts tillräckligt för patienter med nedsatt njurfunktion. De första symtomen på störningar i balanssystemet är yrsel, illamående och kräkningar. Den kliniska undersökningen visar ofta på nystagmus. Störningar på balanssystemet är reversibla i de allra flesta fall. De första symtomen på dysfunktion i hörselsystemet inkluderar ofta bortfall av de höga tonerna ($\geq 4,000$ Hertz) som föregår hörselnedsättning och endast upptäcks med audiometri.
- (2) En annan mindre vanlig biverkning är skador på njurtubuli med nedsatt njurfunktion. Mekanismen bakom njurskadorna involverar ackumulering i lysosomerna, inhibering av fosfolipas och nekros i tubulicellerna efter upprepad administrering av amikacin. Dosering en gång om dagen kan minska risken för nefrotoxicitet. Njurskador är reversibla till varierande grad men förvärrar risken för ackumulering vilket kan orsaka eller förvärra de ototoxiska effekterna. En ökning av serumkreatinin, förekomsten av albumin, röda och vita blodkroppar eller cylindrar i urinen, uremi och oliguri är möjligt.
- (3) Sällsynta biverkningar är överkänslighetsreaktioner som exantem, klåda, nässelutslag och läkemedelutlöst feber.
- (4) I sällsynta fall, om den intravenösa infusionen av läkemedlet sker för snabbt, kan de respiratoriska funktionerna bli allvarligt undertryckta. I isolerade fall kan detta leda till andningsförslamning; den risken finns även när amikacin administreras i kombination med anestesi och muskelavslappnande medel (se avsnitt 4.5).
- (5) Amikacin är inte anpassad för intravitreal användning. Blindhet och retinal infarkt har rapporterats efter intravitreal administrering (injektion i ögat) av amikacin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka nefrotoxicitet, ototoxicitet eller kurareliknande effekt (neuromuskulär blockad).

Behandling

I fall av överdosering eller toxiska reaktioner så måste infusionen av amikacin stoppas och urindrivande medel kan behöva ges för att påskynda elimineringen av amikacin från blodet om nödvändigt. Peritonealdialys eller hemodialys kan hjälpa för att eliminera amikacin som ackumulerats i blodet. Hemodialys är mer effektivt än peritonealdialys för att avlägsna amikacin från blodet.

Hos nyfödda kan en blodtransfusion övervägas, dock måste expertråd sökas innan den typen av åtgärd sätts in.

Kalciumsalter är indicerat för att neutralisera kurare-effekten. Mekanisk ventilering kan komma att bli nödvändig vid andningsförlamning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antibakteriella aminoglykosider, övriga aminoglykosider,
ATC-kod: J01GB06

Amikacin är ett semisyntetiskt aminoglykosidantibiotikum härlett från kanamycin. Det har framställts genom acylering med en amino-hydroxysmörtsyra vid C-1 aminogruppen av 2-deoxystreptamin-delen.

Verkningsmekanism

Amikacin verkar genom inhibering av proteinsyntesen hos bakteriens ribosom genom interaktion med ribosomalt RNA och efterföljande inhibering av transkribering hos känsliga mikrober. Detta resulterar i en bakteriedödande verkan.

PK/PD

Den viktigaste PK/PD parametern för att förutspå den bakteriedödande effekten av amikacin är kvoten mellan maximal serumkoncentration (C_{max}) och minimal inhibitorisk koncentration (MIC) för patogenen. En C_{max}/MIC kvot på 8:1 eller 10:1 anses ge en effektiv bakteriedödande effekt och förhindra återväxt av bakterierna.

Amikacin visar en post-antibiotisk effekt *in vitro* och *in vivo*. Den post-antibiotiska effekten tillåter doseringsintervallet att förlängas utan att tappa effektiviteten mot de flesta Gram-negativa bakterier.

Resistensmekanismer

Resistens mot amikacin kan bero på följande mekanismer:

- Enzymatisk inaktivering: Enzymatisk modifiering av aminoglykosidmolekyler är den vanligaste resistensmekanismen. Acetyltransferaser, fosfotransferaser eller nukleotidyltransferaser är ansvariga för detta, av vilka de flesta är plasmidkodade.

Amikacin har visat sig effektivt mot många aminoglykosid-resistenta stammar då det är stabilt mot aminoglykosidinaktiverande enzymer.

- Reducerad penetration och aktiv efflux: Dessa resistensmekanismer återfinns i *Pseudomonas aeruginosa*. Nya uppgifter tyder på att även *Acinetobacter* spp har utvecklat liknande resistensmekanismer.
- Förändring av målstrukturen: Modifieringar inom ribosomerna har endast delvis setts som orsaken till resistens.

Utveckling av resistens under pågående behandling är ovanligt. Det finns partiell korsresistens mellan amikacin och andra aminoglykosidantibiotika.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) för amikacin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Spektrum för amikacins aktivitet:

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera på olika platser och vid olika tidpunkter hos enskilda arter och lokal information om resistenssituationen är önskvärt, särskilt för behandlingen av svåra infektioner. Om nödvändigt ska expertrådgivning sökas om den lokala resistenssituationen gör att effekten av amikacin kan ifrågasättas för åtminstone någon typ av infektion.

Vanligtvis känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> ^o
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> (<i>Enteritis-Salmonellen</i>) ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>

<i>Acinetobacter baumannii</i>
Naturligt resistenta arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Övriga mikroorganismer</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^oDet fanns inga senare data när tabellerna publicerades. I den primära litteraturen, standardarbeten och behandlingsrekommendationer förutsätts känslighet.

¹För isolat av vissa patientgrupper, t.ex. patienter med cystisk fibros, är resistensfrekvensen $\geq 10\%$.

Övrig information:

Aminoglycosider är lämpliga att kombinera med annan antibiotika mot grampositiva cocci.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering absorberas praktiskt taget ingen amikacin; läkemedlet kan endast tillföras genom parenteral administrering. Maximal serumkoncentration uppnås efter 1 – 2 timmar efter infusion. Halveringstiden är 2,2 – 2,4 timmar. En längre halveringstid kan förväntas hos patienter med njursvikt och hos för tidigt födda eller nyfödda spädbarn. Administrering av en dos på 7,5 mg/kg genom intravenös infusion under 30 minuter resulterar i en serumkoncentration på 38 µg/ml efter avslutad infusion. Hos friska frivilliga resulterade en administrering av en dos på 15 mg/kg genom intravenös infusion under 30 minuter i en serumkoncentration på cirka 77 µg/ml efter avslutad infusion och 47 µg/ml samt 1 µg/ml 1 respektive 12 timmar efter avslutad infusion.

Hos äldre med en genomsnittlig kreatininclearance på 64 ml/min gav en 30-minuters infusion på 15 mg/kg en serumkoncentration på 55 µg/ml efter avslutad infusion och 5,4 µg/ml samt 1,3 µg/ml 12 respektive 24 timmar efter avslutad infusion.

I flerdosstudier har ingen ackumuleringseffekt kunnat påvisas hos personer med normal njurfunktion då de fått dagliga engångsdoser på mellan 15 och 20 mg/kg.

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen för amikacin är uppskattningsvis 24 liter (28% av kroppsvikten). Plasmaproteinbindningsgraden har bestämts till 4% – 10%.

Efter administrering av den rekommenderade dosen sågs terapeutiska nivåer av amikacin i skelettet, hjärtat, gallblåsan, lungvävnad, urinen, gallan, bronkialsekret, sputum, interstitialvätska, pleuravätska och synovialvätska.

Det diffunderar tillräcklig mängd in till inflammerade hjärnhinnor. Uppskattningsvis passerar mellan 10% till 20 % av serumkoncentrationen genom friska hjärnhinnor, och för inflammerade hjärnhinnor kan denna siffra stiga till 50%.

Amikacin ackumuleras i njurbarken och i vätska i innerörat och från dessa platser elimineras

mängden långsamt.

Amikacin passerar genom placentabarriären och utsöndras i bröstmjölken. Koncentrationer uppemot 20% av de som uppmäts hos modern har uppmäts i fosters blod och i fostervatten.

Biotransformation

Amikacin metaboliseras inte i människokroppen.

Eliminering

Patienter med normal njurfunktion har i snitt ett kreatininclearance på 100 ml/min och ett njurclearance på 94 ml/min. Amikacin elimineras till största del genom glomerulär filtrering. Större delen av volymen (60% – 82%) utsöndras oförändrad i urinen inom de första 6 timmarna. Endast mycket små mängder utsöndras i gallan. Hos patienter med normal njurfunktion utsöndras 91% och 95% av amikacindosen (i.m) oförändrad inom 8 respektive 24 timmar. Amikacin kan elimineras genom hemodialys och i en långsammare takt genom peritonealdialys. Beroende på dialysmetod så kan 50% (spann mellan 29%-81%) eller 40% - 80% av den administrerade dosen avlägsnas inom 4 respektive 8 timmar.

Pediatriska patienter

Data från ett flertal provningar med dagliga doser visar att koncentrationen i ryggmärgsvätska hos normala spädbarn är uppskattningsvis 10% till 20% av serumkoncentrationen och kan nå upp till 50% vid meningit.

Intravenös användning

Hos spädbarn, och speciellt hos för tidigt födda barn, är elimineringsförmågan via njurarna reducerad.

I en enskild studie av nyfödda (1-6 dagar gamla) som grupperades efter födelsevikt (<2000, 2000-3000 och >3000 g) administrerades 7,5 mg/kg amikacin intramuskulärt och/eller intravenöst. Clearance hos spädbarn >3000 g var 0,84 ml/min/kg och den terminala halveringstiden var runt 7 timmar. För denna grupp var den initiala distributionsvolymen och distributionsvolymen vid steady state 0,3 ml/kg respektive 0,5 ml/kg. För grupperna med en lägre födelsevikt var clearance per kg lägre och halveringstiden längre. Upprepad dosering var 12:e timme visade inte någon ackumulerande effekt efter 5 dagar hos någon av grupperna.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering var huvudeffekten nefrotoxicitet och ototoxicitet. Inga studier av amikacins mutagena eller cancerogena effekter har utförts.

I studier av reproduktionstoxicitet orsakade amikacin en dosrelaterad nefrotoxicitet hos dräktiga råttor och deras foster, och studier av reproduktionstoxicitet hos avkomma till möss, råttor och kaniner visade på ökade antal döda foster. Det finns en potentiell risk för skador på inneröra och njurar hos foster som även har observerats för denna klass av aminoglykosidantibiotika.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Amikacin Fresenius Kabi är en lösning som är färdig att användas och ska inte blandas med andra läkemedel (förutom de som anges i avsnitt 6.6), utan måste administreras separat enligt den rekommenderade dosen och administreringsvägen.

Under inga omständigheter får aminoglykosider blandas i en infusionslösning tillsammans med beta-laktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner), då detta kan medföra en kemisk-fysikalisk inaktivering av kombinationspartnern.

Kemisk inkompatibilitet är känd för amfotericin, klortiazider, erytromycin, heparin, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, sulfadiazin, tiopenton, klortetracyklin, vitamin B och vitamin C. Amikacin får inte blandas med någon av dessa läkemedel.

Inaktiveringen när aminoglykosider och beta-laktamantibiotika blandas kan också kvarstå när prover tas för att mäta serumnivåerna av antibiotika och kan därmed leda till en betydande underskattning av resultatet, med felaktig dos och risk för toxicitet som följd. Prover måste hanteras snabbt och placeras på is eller så bör betalaktamas tillsättsas.

6.3. Hållbarhet

3 år

Hållbarhet vid användning (efter första öppnandet/spädning):

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C och vid 2 °C - 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, om inte metoden för öppnande/spädning har skett vid kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För hållbarhet efter första öppnande/spädning se avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Infusionslösningen tillhandahålls i flaskor av lågdensitetspolyeten förslutna med ett lock innehållande en gummiskiva som möjliggör insättning av nålen.

Förpackningsstorlekar: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml och 10 x 200 ml infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgningar före administrering.

Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Lösningen ska administreras med steril utrustning och med en aseptisk teknik. Utrustningen ska fyllas med lösningen för att undvika att luft kommer in i systemet.

Lösning som inte använts ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

Amikacin Fresenius Kabi är kompatibel med följande infusionslösningar:

- Ringers lösning
- Ringers laktatlösning
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning
- Glukos 100 mg/ml (10 %) injektionsvätska, lösning

Instruktioner för spädning

För att erhålla en amikacinkoncentration av 2,5 mg/ml behöver önskad dos av Amikacin 5 mg/ml blandas med identisk mängd (i ml) av någon av de ovan listade infusionsvätskorna.

För ytterligare information se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57895

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-02-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-08